

# 赤血球酵素異常症とヘモグロビン異常症

三 輪 史 朗

(東京大学医科学研究所

病態薬理学研究部)

## 研 究 目 的

先天代謝異常疾患の中で血液疾患として問題となる赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血およびヘモグロビン異常症の検索，ならびに見出された症例の遺伝学的（家系）調査と生化学的解析を行った。

## 方 法

1. 原因不明で検索を依頼される遺伝性非球状性溶血性貧血例の赤血球につき，解糖系諸酵素，ペントースサイクル，グルタチオン代謝およびヌクレオチド代謝関連酵素など19種の諸酵素活性を測定した。測定方法は ICSH 推奨法<sup>1)</sup> によった。ヘモグロビン異常については寒天ゲル電気泳動およびイソプロパノールテストを行ない，主として不安定ヘモグロビン症を検出するようにつとめた。

2. 山口県下の男性について，Beutler のスポットテスト<sup>2)</sup> を用いてグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）欠乏症のスクリーニングを行い頻度をしらべた。一部の例については赤血球溶血液を用いて G6PD の電気泳動移動度の異常の有無もあわせ検索した。

## 成 績

1. 過去9年間にわれわれの研究室で見出した赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血の内訳はピルビン酸キナーゼ異常43例，グルコース-6-リン酸脱水素酵素異常25，グルコースリン酸イソメラーゼ異常7，ピリミジン-5'-ヌクレオチダーゼ異常6，ホスホフルクトキナーゼ異常2，アルドラーゼ異常2，ホスホグリセリン酸キナーゼ異常1，グルタチオンペルオキシダーゼ異常1，アデノシンデアミナーゼ異常1で総計88例であった。検索例のうち約1/3に異常が見出され，約2/3は原因不明に終わった。なお不安定ヘモグロビン症については過去1年間に2家系3例を見出した。一次構造については現在検索中である。

本年度に見出した稀な酵素異常症としてはアルドラーゼ異常症1家系2例である。世界で Beutler ら<sup>3)</sup> の例につぐ2家系目でわが国最初の症例である。発症者は1歳8ヵ月男児で，生後2ヵ月より貧血と肝脾腫を指摘されている。ヘモグロビン9.5 g/dl，網赤血球6.2%，間接ビリルビン1.5 mg/dl で赤血球アルドラーゼ活性は正常の6%に低下していた。赤血球解糖中間

体の測定ではアルドラーゼの基質であるフルクトース-1, 6-ジリン酸 (F-1, 6-DP) の正常の600倍以上にもものぼる著しい蓄積がみられた。Km F-1, 6-DP は17.8  $\mu$ M (正常3.91 $\pm$ 0.62) と高値であり、熱安定性試験では不安定であり、本例では基質親和性の悪い不安定な異常酵素の産生によること、したがって構造遺伝子変異によるものであり、Beutler らの例が活性低下のみで酵素学的性質に異常がなく産生調節機構の異常にもとづくと考えられているのと異なる病態を呈する点が興味深い。なお家系調査の結果父方祖母の甥に発端者と同じ症状を呈するホモ接合が見出され、一方両親、父方祖母、母方祖母の赤血球アルドラーゼ活性は正常の50%に低下しており、ヘテロ接合と考えられた。

2. G6PD 欠乏症の山口県下男性での頻度は、スポットテストのみでは6,120 例中5例 (約0.1%)、スポットテストと電気泳動の併用では3,000例中15例 (0.5%) であった。

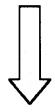
## 総 括

1. 過去9年間にわれわれの研究室で見出した赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血は9種類48例で、頻度はピルビン酸キナーゼ、G6PD、グルコースリン酸イソメラーゼ、ピリミジン-5'-ヌクレオチダーゼ各異常症の順であった。

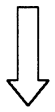
2. わが国での G6PD 欠乏症の頻度は0.1~0.5%と思われるが、調査したのは一地域に限られており、また検索人数も限られている。これを全国的な規模でかつ多人数について行なうには、血液附着濾紙を用いるような方法を検討して実用化する努力を今後行なう必要がある。

## 文 献

- 1) Beutler, E., Blume, K.G., Kaplan, J.C., Löhr, G.W., Ramot, B. and Valentine, W.N. : International Committee for Standardization in Haematology : Recommended methods for red-cell enzyme analysis. *British Journal of Haematology*, **35** : 331~340, 1977.
- 2) Beutler, E. and Mitchell, M. : Special modification of the fluorescent screening method for glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*, **32** : 816~818, 1968.
- 3) Beutler, E., Scott, S., Bishop, A., Matsumoto, F. and Kuhl, W. : Red cell aldolase deficiency and hemolytic anemia : a new syndrome. *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, **76** : 154~166, 1973.



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 研究目的

先天代謝異常疾患の中で血液疾患として問題となる赤血球酵素異常による遺伝性溶血性貧血およびヘモグロビン異常症の検索,ならびに見出された症例の遺伝学的(家系)調査と生化学的解析を行った。